

**REVIEW ARTIKEL : FORMULASI TABLET IMUNOSTIMULAN EKSTRAK DAUN
PEPAYA, HERBA MENIRAN, DAN RIMPANG KUNYIT**

Adrian Suparman, Nyi Mekar Saptarini

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran, Sumedang. Jawa Barat Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21
Jatinangor 45363

adrian16002@mail.unpad.ac.id

Diserahkan 24/06/2019, diterima 01/08/2019

ABSTRAK

Imunostimulan adalah senyawa yang mampu menstimulasi sistem imun dan memperbaiki fungsi sistem imun yang terganggu. Ekstrak daun pepaya (*Carica papaya*), herba meniran (*Phyllanthus niruri* L), dan rimpang kunyit (*Curcuma longa*) merupakan tanaman yang memiliki aktivitas stimulan. Pada review artikel ini akan dikemukakan mekanisme kerja dan formulasi tablet imunostimulan dari ketiga ekstrak tersebut. Aktivitas imunostimulan dari ketiga tanaman tersebut diperkirakan dari flavonoid dalam daun pepaya dan herba meniran, dan kurkumin dalam rimpang kunyit. Formulasi tablet ketiga ekstrak bervariasi. Pada umumnya, pembuatan tablet dari ketiga ekstrak tersebut dibuat menggunakan metode granulasi basah dan kempa langsung. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai formulasi dan metode yang sesuai untuk membuat tablet dari ketiga ekstrak tersebut sebelum tablet dipasarkan.

Kata Kunci: tablet, formulasi, imunostimulan

ABSTRACT

Immunostimulant is a compound that able to stimulate the immune system and improve the disturbed immune system. Extract of papaya leaf (Carica papaya), meniran herbs (Phyllanthus niruri L), and turmeric rhizomes (Curcuma longa) are plants that have stimulant activity. In this article review will be presented about working mechanism and immunostimulant tablet formulations from these extracts. Immunostimulant activity from these plants was predicted from flavonoids in papaya leaf and meniran herbs and curcumin in turmeric rhizomes. Tablet formulations of three extract were varied. In general, the making of tablets from the three extracts was made by wet granulation method and direct press method. Further research is needed regarding the formulation and the appropriate method for making tablets from the three extracts before the tablet is marketed.

Keywords: tablet, formulation, immunostimulant

PENDAHULUAN

Sistem imun merupakan mekanisme pertahanan tubuh untuk melindungi dari berbagai bahan asing berbahaya yang terdapat di alam, seperti jamur, bakteri, virus dan parasit (Abbas et al., 2015). Ketika sistem imun tubuh

lemah, agen infeksi akan dengan mudah menembus pertahanan tubuh dan menyebabkan penyakit. Oleh karena itu, perlu ada upaya untuk meningkatkan sistem imun, salah satunya adalah dengan menggunakan imunostimulan. Imunostimulan adalah senyawa yang mampu menstimulasi sistem imun dan memperbaiki

fungsi sistem imun yang terganggu. Berdasarkan jenis bahannya terdapat dua jenis imunostimulan, yaitu imunostimulan biologik dan imunostimulan sintetik. Contoh imunostimulan biologik adalah interferon, limfokin, antibodi monoklonal, dan hormon timus. Sedangkan isoprinosil, muramil dipeptida dan levamisol merupakan contoh imunostimulan sintetik (Baratawidjaja, 1996).

Tablet merupakan sediaan obat yang umum dan diminati oleh konsumen karena pemakaiannya praktis, ukuran dan dosisnya tepat, biaya produksi murah, pengemasan mudah, dan tahan penyimpanan (Banker dan Anderson, 1986). Penggunaan bahan yang berasal dari tumbuhan dengan konsep *back to nature* semakin diminati (Block & Mead, 2004). Daun pepaya (*Carica papaya*) (Sadek, 2012), herba meniran (*Phyllanthus niruri L*) (Aldi dkk, 2014) dan rimpang kunyit (*Curcuma longa*) (Kurup dan Barrios, 2008) diketahui memiliki efek dalam menstimulasi sistem kekebalan tubuh.

AKTIVITAS IMUNOSTIMULAN

Daun Pepaya

Daun pepaya mengandung flavonoid, yang memiliki aktivitas imunostimulan. Daun pepaya bekerja sebagai imunostimulan dengan meningkatkan aktivitas interleukin (IL-2) dan proliferasi limfosit (Baratawidjaja, 2002). Aktivitas imunostimulan lain daun pepaya adalah antikanker, yang disebabkan oleh

kandungan karotenoid (pada buah dan biji), glukosinolat (buah dan biji), dan fenolat (buah dan daun) (Huang et al, 2009).

Ekstrak daun pepaya meningkatkan aktivitas respons imun IgG dan IgM. Penggunaan ekstrak cair daun pepaya (250 mg/kg) pada tikus meningkatkan aktivitas serum IgM sebesar $17,04 \pm 1,26$ mg/dl dan IgG sebesar $138,60 \pm 6,14$ mg/dl. Sebelumnya, tikus diberikan akrilamid sebagai penginduksi stres yang menurunkan nilai IgM dan IgG menjadi $12,01 \pm 1,34$ dan $89,17 \pm 5,55$ mg/dl, secara berturut-turut Sadek (2012).

Daun pepaya juga memiliki aktivitas imunostimulan dengan merangsang produksi sitokin tipe Th1, yang berperan dalam pengaturan sistem imun (Yogiraj et al, 2014). Ekstrak daun pepaya konsentrasi 0,0125-0,05 mg/kg dapat menginduksi 23 gen imunomodulator dan interleukin (IL-2 dan IL-4) yang berperan dalam respons imun (Ostuki et al, 2010).

Herba Meniran

Herba meniran mengandung flavonoid yang memiliki aktivitas sebagai imunostimulan (Kardinan dan Kusuma, 2004). Ekstrak meniran dosis 20 mg dapat merangsang antibodi primer dan sekunder dibandingkan dosis yang lebih rendah. Uji aktivitas imunostimulan dilakukan dengan memberikan ekstrak meniran pada ikan *Oreochromis mossambicus* Peter (Muthulakshmi et al, 2016).

Pemberian herba meniran secara oral pada tikus (100, 200 dan 400 mg/kg)

berpengaruh pada peningkatan antibodi anti-*serum red blood cell* (SRBC) primer sebesar 14,29, 25,71 dan 31,43%, secara berturut-turut. Dosis tersebut juga meningkatkan antibodi anti-SRBC sekunder sebesar 20,0, 15,56 dan 68,89%, secara berturut-turut (Eze et al, 2014).

Aktivitas imunostimulan lain dari herba meniran diketahui terdapat dalam ekstrak metanol herba meniran dan arabinogalaktan yang terkandung dalam ekstrak teh meniran (Narendra et al, 2012). Arabinogalaktan pada meniran berperan sebagai imunostimulan dengan memicu fagositosis oleh makrofag dan meningkatkan produksi anion superoksida (agen fagosit) (Mellinger et al., 2008).

Rimpang Kunyit

Rimpang kunyit mengandung kurkumin yang memiliki aktivitas sebagai imunostimulan, yaitu antitumor. Senyawa kurkumin melepaskan sitostatik yang berperan dalam menghambat pertumbuhan sel tumor (Berto, 2010).

Kurkumin dalam kunyit memiliki mekanisme imunostimulan dengan meningkatkan nilai dari sel darah putih dan *circulating antibody titre* (CAT). Pengujian pada tikus menunjukkan kenaikan nilai leukosit menjadi 15.290 pada pengujian hari ke-12 dan kenaikan nilai CAT menjadi 512 pada pengujian hari ke-9. Nilai CAT didapat melalui metode hemaglutinasi menggunakan *well* pada mikrotiter (Antony et al, 1999). Pemberian 2 dan 3 mg/ml fraksi etanol kunyit menunjukkan kenaikan nilai TNF- α sebesar 400 dan 800 $\mu\text{g/ml}$. TNF- α adalah faktor yang berperan

dalam menghancurkan sel kanker dalam tubuh (Yue et al, 2010).

Mekanisme lain dari kunyit sebagai imunostimulan yang diketahui adalah penghambatan respons alergi pada asma dengan mengaktifkan NK *cells*, IL-2, dan *cytotoxic T lymphocytes* (CTLs) (Kurup dan Barrios, 2008). Pengujian dilakukan pada tikus dengan dosis 200 $\mu\text{g/ml}$ memberikan efek induksi asma.

FORMULASI TABLET

Daun Pepaya

Herawati dkk (2014) melakukan formulasi tablet ekstrak daun pepaya dengan variasi konsentrasi PVP. Ekstrak dibuat dengan metode maserasi menggunakan pelarut etanol, kemudian dikentalkan dengan evaporator. Ekstrak dicampur dengan laktosa, primogel, Mg stearat, dan PVP (4, 6, dan 8%). Tablet dibuat dengan metode granulasi basah. Setelah melalui uji mutu tablet (keseragaman bobot dan ukuran, kerapuhan, kekerasan dan waktu hancur), didapatkan hasil formula tablet ekstrak daun pepaya dengan PVP 4% merupakan formulasi yang paling baik berdasarkan pada uji sifat fisik dari tablet, yaitu: keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kerapuhan, kekerasan dan waktu hancur.

Anindhita dan Oktaviani (2016) memformulasikan ekstrak daun pepaya dengan metode *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS). SNEDDS sendiri merupakan formula yang terdiri dari minyak, surfaktan dan

kosurfaktan yang mampu membentuk partikel dengan luas permukaan yang kecil sehingga akan lebih mudah diserap organ. Penggunaan kombinasi surfaktan dan kosurfaktan bertujuan untuk meningkatkan penyerapan obat dalam tubuh. Formula terdiri atas ekstrak daun pepaya, minyak (VCO), surfaktan (tween 80), dan kosurfaktan (PEG 400). Pengujian dilakukan untuk menguji komposisi terbaik dari surfaktan:kosurfaktan dan komposisi minyak:surfaktan-kosurfaktan sebagai excipien. Komposisi dari kombinasi tween dan PEG menggunakan 7 variasi konsentrasi, sementara komposisi untuk kombinasi dari campuran minyak dengan surfaktan-kosurfaktan menggunakan 25 variasi konsentrasi. Hasil pengujian memberikan komposisi terbaik dari campuran tween: PEG adalah 3:1, yang didapat dari hasil pengujian terhadap kestabilan campuran. Komposisi campuran tween:PEG (3:1) merupakan komposisi yang paling stabil setelah didiamkan selama 30 hari. Sementara komposisi terbaik dari campuran VCO (minyak):surfaktan-kosurfaktan adalah (1:9). Hasil tersebut didapatkan berdasarkan pengujian nilai transmittan yang menunjukkan kejernihan campuran. Kombinasi minyak dan surfaktan-kosurfaktan dengan perbandingan 1:9 menghasilkan nilai yang paling mendekati 100%, yaitu 98,1%.

Herba Meniran

Mustarichie dan Priambodo (2018) melakukan formulasi tablet ekstrak meniran dengan metode kempa langsung. Lima formula

dibuat dengan variasi konsentrasi excipien (Avicel PH 102, Amprotab, Talk, Mg stearat, Aerosil dan pewarna). Pengujian mutu meliputi *loss on drying* (LOD), densitas, kepadatan, dan kompresibilitas. Hasil pengujian dari lima formula tersebut memenuhi kriteria tablet yang baik yang terdapat pada Farmakope Indonesia IV dan USP XVII. Peningkatan konsentrasi Avicel 102 pada setiap formula menyebabkan peningkatan waktu hancur, namun nilai kelima formula masih berada dalam rentang normal.

de Souza et al (2007) meneliti penggunaan Eudragit E sebagai *granulating agent* pada tablet ekstrak meniran. Tiga formula dengan konsentrasi Eudragit 2,5; 5 dan 10% dikombinasikan dengan Mg stearat sebagai lubrikan. Hasil pengujian standar mutu tablet sesuai dengan literatur, namun perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk meminimalkan penyerapan air dan meningkatkan pelepasan ekstrak dari tablet.

Spaniol et al (2009) mengevaluasi granul ekstrak meniran yang dibuat dengan mesin Eccentric dan *Rotary Tablet Machine* (RTM). Komposisi tablet adalah *spray-dried extract granules* (SDEG), *excipient granules* (EXCG), dan Mg stearat. Hasil pengujian menunjukkan bahwa tablet yang dibuat dengan RTM menghasilkan hasil uji yang lebih baik dibandingkan dengan mesin Eccentric, dibuktikan dengan nilai kerapuhan dan kompresitasnya yang lebih rendah.

Rimpang Kunyit

Suyono dan Nurhaini (2014) membuat tablet ekstrak kunyit dengan aerosil, laktosa, gelatin, dan Mg stearat. Tiga formula dibuat dengan variasi konsentrasi gelatin, yaitu 1% (6,5 mg), 3% (19,5 mg) dan 5% (32,5 mg). Pengujian sifat fisik meliputi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan dan kerapuhan. Formula dengan gelatin 5% menghasilkan hasil uji terbaik dibandingkan formula lainnya dan memenuhi syarat uji mutu tablet.

Ekstrak rimpang kunyit juga dapat diformulasikan menjadi tablet hisap (Haryanti dkk, 2012). Ekstrak kunyit dibuat menggunakan campuran pelarut air dan etanol yang menghasilkan ekstrak hidroalkohol. Lima formula dibuat dengan variasi konsentrasi campuran manitol dan amilum manihot, yaitu 100:0; 75:25; 50:50; 25:75 dan 0:100%. Kombinasi 75:25 merupakan formula terbaik berdasarkan hasil dari uji sifat fisik granul dan tablet, yaitu: kekerasan, keseragaman bobot, daya alir, waktu larut dan penerimaan rasa.

Sementara Anwar (2010) membuat formulasi tablet *effervescent* dari ekstrak rimpang kunyit. Perbedaan tablet *effervescent* dari tablet lain adalah penambahan bikarbonat yang membantu memperbaiki rasa dari obat. Pada penelitian ini, dibuat lima formula dengan perbedaan asam sitrat dan asam tartrat. (sebagai unsur asam) yang berbeda-beda pada setiap formula. Hal tersebut bertujuan untuk melihat formula mana yang memiliki sifat fisik terbaik berdasarkan uji sifat fisiknya. Hasil penelitian menunjukkan bahwa penggunaan asam sitrat

dapat membuat sifat fisik tablet menjadi lebih baik. Dimana formula yang menggunakan asam sitrat terbanyak (500 mg) memiliki nilai kerapuhan yang paling kecil (0,33-0,39%) dan nilai waktu larut yang paling kecil (87,60)

Formula tablet dari ekstrak kunyit lainnya diteliti oleh Solanki et al (2012), dimana tablet yang dibuat adalah tablet likuisolid. Penelitian dilakukan untuk menentukan komposisi dari bahan ekstrak, PEG 400, Avicel PH 102 (carrier) dan Aerosil (coating material) yang memiliki nilai profil disolusi dan pelepasan yang baik.

Hasil menunjukkan bahwa nilai profil disolusi dan presentasi pelepasan obat terbesar dimiliki oleh obat dengan formulasi 5% ekstrak, PEG dan *carrier:coating material* (3:1).

KESIMPULAN

Aktivitas imunostimulan diperkirakan dari flavonoid dalam daun pepaya dan herba meniran, dan kurkumin ketiga ekstrak bervariasi. Pada umumnya, pembuatan tablet dari ketiga ekstrak tersebut dibuat dengan metode granulasi basah dan metode kempa langsung. Masih diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai formulasi dan metode yang sesuai untuk membuat tablet dari ketiga ekstrak tersebut sebelum tablet dipasarkan

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A.K., Lichtman, A.H., dan Pillai, S. 2015. *Cellular and Molecular Immunology*, 6th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier.

- Aldi, Y., Rasyadi, Y., dan Handayani, D. 2014. Aktivitas Imunomodulator dari Ekstrak Etanol Meniran (*Phyllanthus niruri* Linn.) terhadap Ayam Broiler. *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis* Vol 1 No 1
- Anindhita, M. A. dan Oktaviani, N. 2016. Formulasi *Self-Nanoemulsifying Drug Delivery System* (SNEDDS) Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan *Virgin Coconut Oil* (VCO) sebagai Minyak Pembawa. *Jurnal Pena Medika* Vol 1 No 2
- Anthony, S., Kuttan, R. and Kuttan, G. 1999. Immunomodulatory Activity of Curcumin. *Immunological Investigation*. 28 (5&6): 291-303
- Anwar, K. 2010. Formulasi Sediaan Tablet Effervescent Dari Ekstrak Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) Dengan Variasi Jumlah Asam Sitrat -Asam Tartrat Sebagai Sumber Asam. *Jurnal Sains dan Terapan Kimia* Vol 14 No 2
- Banker, S.G., and Anderson, R.N. 1986. *Tablet In Lachman, L; Lieberman, The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* 3rd ed. Philadelphia: Lea and Febiger.
- Baratawidjaja K.G. 2002. *Imunologi Dasar*, Ed 5. Jakarta : Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Berto, U. 2010. Imunomodulator imunosupresan. Available online at <http://bertousman.blogspot.com/2010/05/immunomodulator-imunosupresan>
- Block, K.I. dan Mead, M.N., 2003. Immune System Effects of Echinacea, Ginseng, and Astragalus: A Review. *Integrative Cancer Therapies*, 2: 247–267.
- De Souza, T.P., Pacheco, R.M., Gómez, A., Luiz, J. and Petrovick, P.R. 2007. Eudragit E as Excipient for Production of Granules and Tablets From *Phyllanthus niruri* L Spray -Dried Extract. *AAPS PharmSciTech*. 8(2)
- Eze, C.O; Nworu, C.S; Esimone, C.O and V. C. Okore. 2014. Immunomodulatory Activities of Methanol Extract of The Whole Aerial Part of *Phyllanthus niruri* L. *Journal of Pharmacognosy and Phytotherapy* Vol 6 No 4
- Haryanti, F., Purwantini, I. dan Sulaiman, T.N.S. 2012. Formulasi Tablet Hisap Ekstrak Kunyit (*Curcuma Domestica*) Dengan Kombinasi Bahan Pengisi Manitol – Amilum Manihot. *Majalah Obat Tradisional*, 17(3), 47 – 52
- Herawati, M., Syukri, Y. dan Chabib, L. 2014. Formulasi Tablet Ekstrak Daun Pepaya (*Carica papaya* L.) dengan Bahan Pengikat *Polyvinylpyrrolidone* (PVP). *Jurnal Pharmascience* Vol 1 No 2
- Huang, W.Y., Cai, Y.Z. and Zhang Y 2009. Natural Phenolics Compounds from Medicinal Herbs and Dietary Plants: Potential Use for Cancer Prevention. *Nutrition and Cancer* 62 1-20.
- Kardian, A dan Kusuma, F.R. 2004. Meniran, Penambah Daya Tahan Tubuh Alami. Jakarta: Agromedia Pustaka.
- Kurup, V.P. and Barrios, C.S. 2008. Immunomodulatory

- Effects of Curcumin in Allergy (Review). *Mol. Nutr. Food Res.* 52: 1031 – 1039
- Mellinger, C.G., Cipriani, T.R., Noletto, G.R., Carbonero, E.R., Oliveira, M.B.M., Gorin, P.A.J. and Iacomini, M. 2008. Chemical and Immunological Modifications Of An Arabinogalactan Present In Tea Preparations Of *Phyllanthus Niruri* After Treatment With Gastric Fluid. *Int J of Bio Mac*, 43, 115–120.
- Mustarichie, R dan Priambodo, D. 2018. Tablet Formulation from Meniran (*Phyllanthus Niruri* L.) Extract with Direct Compression Method. *International Journal of Applied Pharmaceutics* Vol 10, Issue 4. ISSN- 0975-7058
- Muthulakshmi, M; Subramani, P. A. and Michael, R. D. 2016. Immunostimulatory effect of The Aqueous Leaf Extract of *Phyllanthus Niruri* on The Specific and Nonspecific Immune Responses of *Oreochromis mossambicus* Peters. *Iranian Journal of Veterinary Research, Shiraz University*
- Narendra, K; Swathi, J; Sowjanya, K.M; A. Krishna Satya. 2012. *Phyllanthus niruri*: A Review on its Ethno Botanical, Phytochemical and Pharmacological Profile. *Journal of Pharmacy Research.* 5(9): 4681 -4691
- Sadek, K.M. 2012. Antioxidant and Immunostimulant Effect of *Carica papaya* Linn. Aqueous Extract in Acrylamide Intoxicated Rats. *Acta Inform Med.* 20(3): 180- 185
- Solanki, S.S., Paliwal, P., Jain, S., Sharma, P. and Sarkar, B. 2012. Formulation and Evaluation of Curcumin Liquisolid Tablets. *Current Research in Pharmaceutical Sciences.* 04: 210- 214
- Spaniol, B., Bica, V.C., Ruppenthal, L. R., Volpato, M.R. and Petrovick, P.R. 2009. Compressional Behavior of a Mixture of Granules Containing High Load of *Phyllanthus niruri* Spray-Dried Extract and Granules of Adjuvants: Comparison between Eccentric and Rotary Tablet Machines. *AAPS PharmSciTech*, Vol. 10, No. 3
- Suyono, E. dan Nurhaini, R. 2014. Formulasi Tablet Ekstrak Kunyit (*Curcuma Domestica* Val) Dengan Variasi Bahan Pengikat. *CERATA Journal Of Pharmacy Science.* 5(1)
- Viswanathan, K; Swathi, D; Monisha, P; Dhinakar Raj. 2017. Caripill Mediated Synthesis Of Silver Nanoparticles For Antibacterial Cream Against Wound Microbes. *Engineering Sciences International Research Journal.* Volume 5 Issue 1
- Yogiraj, V., Goyal, P.K., Chauhan, C.S., Goyal, A. and Vias, B. 2014. *Carica papaya* Linn: An Overview. *International Journal of Herbal Medicine.* 2 (5): 01-08
- Yue, G.G.L., Chan, B.C.L., Hon, P.M., Kennelly, E.J., Yeung, S.K., Cassileth, B.R., Fung, K.P., Leung, P.C. and Lau, C.B.S. 2010. Immunostimulatory Activities of Polysaccharide Extract Isolated from *Curcuma longa*. *International Journal of Biological Macromolecules.* 47:342-347.